

Priority Applications (No Type Date): DE 3915252 A 19890510

Abstract (Basic): DE 3915252 A

Transparent, flexible bag (I) for storing blood platelet concn. (II) is made of a copolymer of hexafluoropropene (HFP) and tetrafluoroethylene (TFE). Pref. (I) has wall thickness 50-300 (125) microns and specific surface area 200-1000 cm²/10 power 11 platelets or 1-10 cm²/1 ml concn. stored concn. has mean concn. 0.5-2 million platelets/micro.

USE/ADVANTAGE - (II) is useful instead of fresh whole blood in cases of injury, for pre-operative treatment of patients with abnormal coagulation, and in the treatment of thrombocytopenia. (I) enables the storage of (II) for prolonged periods without deterioration due to diffusion of oxygen or CO₂ through the bag, unlike prior-art PVC or polyolefin bags (I) contains no plasticisers or antioxidants.

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 39 15 252 A 1

⑤1 Int. Cl. 5:
A 61 L 31/00
C 08 L 27/12
A 61 J 1/00

②1 Aktenzeichen: P 39 15 252.9
②2 Anmeldetag: 10. 5. 89
④3 Offenlegungstag: 15. 11. 90

DE 39 15 252 A 1

⑦1 Anmelder:
Fresenius AG, 6380 Bad Homburg, DE

⑦4 Vertreter:
Fuchs, J., Dr.-Ing. Dipl.-Ing. B.Com.; Luderschmidt,
W., Dipl.-Chem. Dr.phil.nat., Pat.-Anwälte, 6200
Wiesbaden

⑦2 Erfinder:
Neumann, Hans-Jürgen, Dipl.-Phys. Dr., 6690 St.
Wendel, DE; Betz, Jürgen, 8122 Penzberg, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Transparenter, flexibler Beutel aus thermoplastischem Kunststoff für die Lagerung von
Thrombozytenkonzentraten

Transparenter flexibler Beutel für die Lagerung von
Thrombozytenkonzentraten aus einem Copolymerisat von
Hexafluorpropylen mit Tetrafluorethylen, der hochtranspa-
rent und leicht sterilisierbar ist, eine geringe Wasserdampf-
durchlässigkeit aufweist und darüber hinaus weichmacher-
frei ist.

DE 39 15 252 A 1

AN

Die Erfindung betrifft einen verbesserten transparenten, flexiblen Beutel aus thermoplastischem Kunststoff für die Lagerung von Thrombozytenkonzentraten.

Thrombozytenkonzentrate finden anstelle von frischen Vollblutkonserven bei der Verletzung und vor der Operation von Personen Anwendung, deren Blutgerinnung anomal ist. Ferner werden sie bei der Behandlung von Thrombozytopenie angewandt.

Die nach herkömmlichen Verfahren aus Blutplasma gewonnenen Thrombozytenkonzentrate werden in Kunststoffbeuteln von medizinischer Qualität üblicherweise bei einer Temperatur von etwa 22°C gelagert. Bei dieser Temperatur ist jedoch die Lagerfähigkeit des Konzentrats auf etwa 5 Tage begrenzt, da sich danach morphologische Veränderungen einstellen, wobei sich die ursprünglich scheibenförmigen Thrombozyten in kugelförmige Zellen mit verminderter Ausbreitungs- und Funktionsfähigkeit verändern, die dann in vivo abgebaut werden, absterben und schließlich aus dem Organismus ausgeschieden werden.

Es ist bekannt, daß die Lebensfähigkeit der im Beutel gelagerten Thrombozyten, bezogen auf die Gesamtanzahl der vorhandenen Thrombozyten, von der Kohlendioxid- und Sauerstoffdurchlässigkeit des Beutels und damit von seiner Wandstärke sowie spezifischen Oberfläche, ferner vom speziellen Material, aus dem er besteht, dessen Polymerisationsgrad und auch von der Konzentration und dem Molekulargewicht eines ggf. vorhandenen Weichmachers abhängig ist (vergl. z.B. Blood, Bd. 46, S. 209 und Abstracts of the 18th Congress of the International Society of Blood Transfusion, München, 22. - 27. Juli 1984, Ref. P 2-13).

Bekanntermaßen ist die morphologische Veränderung der Thrombozyten und ihr Aktivitätsverlust bei der Lagerung in Kunststoffbeuteln von einem Abfall des pH-Wertes begleitet (Blood, a.a.O.), wobei nachgewiesen wurde, daß in vivo die Lebensfähigkeit der Thrombozyten schlagartig verlorengeht, wenn während der Lagerung der pH-Wert unter 6,0 fiel. Dies ist darauf zurückzuführen, daß beim Verfahren zur Gewinnung von Thrombozytenkonzentraten gepufferte Antikoagulantien wie Citrat-Phosphat-Dextrose eingesetzt werden müssen. Die infolgedessen vorhandene Glukose (Dextrose) wird während der Lagerung von den Thrombozyten in Milchsäure und Kohlendioxid abgebaut, wodurch sich der pH-Wert erniedrigt. Durch die Beutelhäute diffundierender Sauerstoff hingegen unterdrückt die Umwandlung von Glukose in Milchsäure.

Es wurde angenommen, daß die Ursache für den Aktivitätsverlust der Thrombozyten während der Lagerung eine Chelierung des Calciums aus den Thrombozytenmembranen durch das Citrat ist. (Am. J. Pathol, Bd. 101, S. 355 bis 364, 1981).

Weitere Parameter, die bei der Ausbildung eines Beutels unter dem Gesichtspunkt der spezifischen Gasdurchlässigkeit zu berücksichtigen sind, sind die Thrombozytenkonzentration im zu lagernden Konzentrat und das Gesamtvolumen der im Beutel gelagerten Thrombozyten.

Aus den zuvor erörterten Gegebenheiten ergibt sich somit u.a., daß die Wandstärke von Beuteln zur Aufbewahrung von Thrombozytenkonzentraten so gering wie möglich sein soll, um eine die Lebensfähigkeit der Thrombozyten in vitro erhöhende optimale Gasdurchlässigkeit zu gewährleisten. Andererseits besteht aber das Erfordernis einer ausreichenden thermischen und

mechanischen Stabilität, wie Reißfestigkeit und Flexibilität, für die Beutel, da diese bei der herkömmlichen Gewinnung von Thrombozytenkonzentraten während der Druckdampfdestillation und Zentrifugierung mit hoher Umdrehungsgeschwindigkeit sowie beim Bewegen (Schütteln) zwecks eines besseren Gasaustauschs erheblichen Beanspruchungen ausgesetzt sind. Auch bei einer eventuellen Verwendung als Einfrierbeutel sollen sie bei Temperaturen bis zu -195°C eine ausreichende mechanische Stabilität aufweisen. Davon abgesehen sollen sie schließlich aus Gründen der Qualitätskontrolle möglichst transparent sein.

Zwar ist nun bei weichmacherhaltigen Kunststoffen, wie Polyvinylchlorid, mit steigenden Mengen an Weichmachern eine erwünschte, zunehmend verbesserte Gasdurchlässigkeit für Sauerstoff und Kohlendioxid und damit eine erhöhte Lebensfähigkeit der Thrombozyten bei der Lagerung des Konzentrats zu erreichen. Andererseits sollte das Beutelmateriale jedoch möglichst frei von Weichmachern und anderen Additiven, wie z.B. Antioxidantien, sein, die vom aufzubewahrenden und danach durch Infusion zu verabreichenden Konzentrat ausgelagert werden und sodann bei der Infusion in die Blutbahn gelangen, was im Hinblick auf mögliche toxische Wirkungen völlig unerwünscht ist. So erwies es sich, daß bei der Lagerung von Thrombozytenkonzentraten in früher handelsüblichen Beuteln aus weichgemachtem Polyvinylchlorid (Weich-PVC) mit einem Gehalt an Di-2-ethyl-hexyl-phthalat (DEHP) als Weichmacher letzteres während 3 Tagen bei 22°C in einer Menge von 300 ppm in das Konzentrat migrierte, und daß DEHP zur Peroxiproliferation in der Leber führt, die von einem erhöhten Auftreten einer hepatischen Neoplasie begleitet ist.

Es wurden bislang schon zahlreiche Anstrengungen unternommen, diesen vielfältigen Anforderungen Rechnung zu tragen und einen Beutel für die Lagerung von Thrombozytenkonzentraten zur Verfügung zu stellen, welcher eine möglichst lange Lebensfähigkeit der Thrombozyten in vitro gewährleistet, ohne daß dabei die Verunreinigung des gelagerten Konzentrats mit toxischen Substanzen zu befürchten ist.

So wurde vorgeschlagen, in PVC als Beutelmateriale den leberschädigenden Weichmacher DEHP durch Butyryl-trihexyl-citrat zu ersetzen, um diese nachteilige Wirkung von DEHP auszuschalten, wobei anhand von Tierversuchen wenigstens nachgewiesen werden konnte, daß diese spezielle unerwünschte Wirkungsrichtung des Weichmachers nicht mehr auftrat (Abstract "Citroflex B-6 A safe PVC plasticizer for the storage of red blood cells, platelets and plasma", XX Congress of the International Society of Blood Transfusion in Association with the British Blood Transfusion Society, Juli 1988).

Auch wurden aus der DE-B1-25 03 182 Beutel zur Lagerung von Thrombozyten aus Weich-PVC bekannt, die ein Polyester-Polyurethan als Weichmacher enthalten, um jedwede Migration bzw. Auslaugung durch den Beutelinhalt strikt auszuschalten. Zwar wurde diese Aufgabe durch die Verwendung dieses hochmolekularen Weichmachers gelöst, womit es nicht zu einer Anreicherung von toxischen oder möglicherweise toxischen Substanzen im Konzentrat kam, jedoch erwies sich die Durchlässigkeit des Beutels für Sauerstoff und Kohlendioxid als unbefriedigend.

Ferner wurde vorgeschlagen, zur Verlängerung der Lebensdauer der Thrombozyten bei ihrer Lagerung in Beuteln aus Weich-PVC anstelle des herkömmlichen

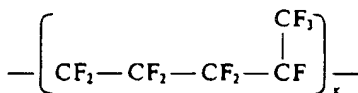
Weichmachers DEHP Triethylhexyl-trimellitat (TEHTM bzw. TOTM) einzusetzen (EP 00 26 912), wodurch tatsächlich verbesserte Ergebnisse hinsichtlich der Lebensdauer in vitro erzielt werden konnten (Abstracts of the 18th Congress of the International Society of Blood Transfusion, München, 22. – 27. Juli 1984, Ref. P2-06). TEHTM wurde jedoch hierbei in erheblichen Mengen (30 bis 50 Gew.-%), zusammen mit einem Wärmestabilisierungssystem, dem PVC zugesetzt; eine Anreicherung von TEHTM im Konzentrat trat, wenn auch in geringerem Maße wie im Fall von DEHP, ebenfalls auf.

Im Bestreben, als Beutelmateriale möglichst weichmacherfreie Kunststoffe zu verwenden, um eine Anreicherung von Weichmachern mit bereits manifester oder noch latenter Toxizität im Thrombozytenkonzentrat völlig auszuschließen, wurden auch Beutel aus Polyolefinen, die nach dem Formblasverfahren hergestellt werden, vorgeschlagen (z.B. aus dem Handelsprodukt FENWAL® PL 732 der Firma Travenol Laboratories Ltd., Egham, Surrey). Zwar wurden mit derartigen Beuteln eine erhöhte Lebensfähigkeit der Thrombozyten in vitro gegenüber herkömmlichen Beuteln aus PVC aufgrund einer größeren Gasdurchlässigkeit erzielt, jedoch enthalten die Beutel herstellungsbedingt zumindest ein Antioxidationsmittel als Additiv zur Wärmestabilisierung, welches ebenfalls der Auslaugung bzw. -waschung durch das Konzentrat unterliegt und unerwünschterweise so in letzteres gelangt (vgl. Abstracts, a.a.O., Ref.P-16).

Zusammenfassend ist somit festzustellen, daß die bislang bekannten, zur Lagerung von Thrombozytenkonzentraten mehr oder weniger brauchbaren Beutel insofern eine Kompromißlösung darstellten, als die Gewährleistung einer erhöhten Lebensfähigkeit der Thrombozyten im Konzentrat nur auf Kosten einer Verunreinigung des Konzentrats durch Additive im Beutelmateriale erreicht werden konnte, und umgekehrt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die bekannten Beutel zur Lagerung von Thrombozytenkonzentraten derart zu verbessern, daß sie unter Aufrechterhaltung ihrer Leistung bei der Lagerung von Thrombozyten praktisch ohne Additive (Weichmacher) auskommen.

Es wurde nun gefunden, daß Beutel für die Lagerung von Thrombozytenkonzentraten erhalten werden, welche nicht mit den zuvor genannten Nachteilen bislang bekannter derartiger Beutel behaftet sind, wenn man aus der überaus großen Anzahl möglicherweise hierfür in Betracht kommender thermoplastischer Kunststoffe ein Copolymerisat aus Hexafluorpropylen und Tetrafluorethylen als Beutelmateriale auswählt, welches die Struktur



aufweist.

Ein solches Copolymerisat ist im Handel unter der Bezeichnung Teflon® FEP der Firma DUPONT erhältlich.

Gegenstand vorliegender Erfindung ist somit ein flexibler transparenter Beutel zur Lagerung von Thrombozytenkonzentrat aus thermoplastischem Kunststoff, der dadurch gekennzeichnet ist, daß er aus einem Copo-

lymerisat von Hexafluorpropylen mit Tetrafluorethylen besteht.

Gegenüber dem bekannten Beutelmateriale aus Polyolefin (Handelsprodukt FENWAL® PL 732) weist dieses erfindungsgemäß vorgeschlagene Copolymerisat unter gleichen Bedingungen eine annähernd äquivalente Gasdurchlässigkeit auf, womit auch der Beutel gemäß der Erfindung hinsichtlich der Aufrechterhaltung der Lebensfähigkeit von Thrombozyten in vitro dem Beutel aus Polyolefin annähernd äquivalent, allen anderen Beuteln aber überlegen ist. Somit ist eine einwandfreie Lagerung der Konzentrate während zumindest 5 Tagen bei bis zu 24°C gewährleistet. Zudem ist der Vorteil gegeben, daß er im Gegensatz zu ersterem transparent ist, wodurch eine Mikroskopie, Nephelometrie und Fluorometrie und somit eine bessere Qualitätskontrolle möglich wird.

Gegenüber allen bislang bekannten Beuteln zur Lagerung von Thrombozytenkonzentraten weisen die Beutel gemäß der Erfindung den wesentlichen Vorteil auf, daß sie im wesentlichen völlig frei von Additiven sind, so daß praktisch keine unerwünschten Substanzen aus dem Beutelmateriale ausgewaschen werden und bei der Infusion des Konzentrats in die Blutbahn gelangen können.

Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Beutel nicht brennbar und chemisch hoch resistent. Aufgrund ihrer Materialeigenschaften können sie auch als Einfrierbeutel bis zu einer Temperatur von etwa -195°C benutzt werden. Andererseits kann das Beutelmateriale ohne weiteres hitzesterilisiert (bei 121°C) oder gassterilisiert (mit EtO) werden.

Bei ihrer Verwendung als typische Lagerbeutel beträgt die Temperatur üblicherweise etwa 19 bis 24°C, wobei ein Bewegen, wie z.B. Schütteln, des flüssigen Inhalts, d.h. Thrombozytenkonzentrats, zwecks verbessertem Gasaustausch bevorzugt wird. Diese Möglichkeit besteht bei den Beuteln des Standes der Technik nicht ohne weiteres, weil hierdurch ein Auslaugen der Additive in den benutzten Kunststoffen in verstärktem Maß auftreten würde. Im übrigen ist seine Wasserdampfdurchlässigkeit derart gering, daß bei üblichen Lagerungszeiten praktisch kein Wasserverlust in den gelagerten Konzentraten auftritt.

In einer zweckmäßigen Ausführungsform beträgt die Wandstärke der erfindungsgemäßen Beutel etwa 50 bis 300 µm, vorzugsweise 125 µm.

Die vorstehend beschriebene Wandstärke wird üblicherweise entsprechend dem Einsatzzweck gewählt, der im wesentlichen von dem Austausch der Gase bestimmt wird, die bei der Lagerung von Thrombozyten entstehen bzw. benötigt werden. Von besonderer Bedeutung ist daher das Austauschverhalten von Sauerstoff und Kohlendioxid. Es hat sich herausgestellt, daß eine Permeabilität von Sauerstoff bei $0.5 \pm 0.25 \text{ ml/cm}^2 \times \text{bar} \times \text{Tag}$ und von CO_2 von etwa $1 \pm 0.4 \text{ ml/cm}^2 \times \text{bar} \times \text{Tag}$ liegen soll. Diese Werte werden erreicht mit einem Beutel von etwa 100 – 125 µm Wandstärke. Gemessen wird diese Permeabilitätsrate im übrigen gemäß ASTM D-1434-75 bei 25°C.

In bevorzugten Ausführungsformen beträgt die spezifische Oberfläche des Beutels gemäß der Erfindung, bezogen auf die Gesamtanzahl der darin gelagerten Thrombozyten, etwa 200 bis 1000 cm² pro 1×10^{11} Thrombozyten, während sie, bezogen auf das Gesamtvolumen der gelagerten Thrombozyten, im Bereich von etwa 1 bis 10 cm² pro 1 ml Thrombozytenkonzentrat liegt, das vorzugsweise eine mittlere Konzentration von

etwa $0,5 \times 10^6$ bis 2×10^6 Thrombozyten pro μl aufweist.

Hinsichtlich der speziellen Raumform sind die erfindungsgemäßen Beutel zur Lagerung von Thrombozytenkonzentraten in bekannter Weise ausgebildet, und zwar zweckmäßigerweise derart, daß eine der Lagerung vorangehende übliche Präparation derselben aus einer Blutkonserve im geschlossenen System von Mehrfachbeuteln ermöglicht wird.

Patentansprüche

10

1. Transparenter, flexibler Beutel aus thermoplastischem Kunststoff für die Lagerung von Thrombozytenkonzentraten, **dadurch gekennzeichnet**, daß er aus einem Copolymerisat von Hexafluorpropylen mit Tetrafluorethylen besteht. 15
2. Beutel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß seine Wandstärke etwa 50 bis etwa 300 μm beträgt.
3. Beutel gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß seine Wandstärke 125 μm beträgt. 20
4. Beutel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß seine spezifische Oberfläche, bezogen auf die Gesamtanzahl der darin zu lagernden Thrombozyten, etwa 200 bis etwa 1000 cm^2 pro 1×10^{11} Thrombozyten beträgt. 25
5. Beutel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß seine spezifische Oberfläche, bezogen auf das Gesamtvolumen des zu lagernden Thrombozytenkonzentrats, etwa 1 bis etwa 10 cm^2 pro 1 ml Konzentrat beträgt. 30
6. Beutel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das zu lagernde Konzentrat eine mittlere Konzentration von etwa $0,5 \times 10^6$ bis 2×10^6 Thrombozyten pro μl aufweist. 35

40

45

50

55

60

65